

Dolutegraviiri

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit, ViiV Healthcare UK Limited

Dolutegraviiri on uusi HIV-integraasin toimintaa estävä lääke. Sitä käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon.

Suomessa oli 27.7.2014 mennessä todettu yhteensä 3 328 HIV-tartuntaa, 623 AIDS-tapausta ja 314 AIDS-kuolemaa (www.thl.fi). HIV-infektio ei nykyään juuri lyhennä elinikää, mikäli diagnoosi on tehty ajoissa ja potilas sitoutuu loppuelämän kestävään lääkitykseen (Sutinen 2014).

HIV-lääkehoidon aloituksen ajoitus riippuu potilaan CD4-positiivisten T-lymfosyyttien (CD4-eli auttajasolut) määrästä sekä muista sairauksista (Sutinen 2014). Hoito aloitetaan oireettomillekin viimeistään, kun CD4-solujen määrä on laskenut tasolle $0,35 \times 10^9/l$.

HIVin lääkehoidossa yhdistellään lääkkeitä, jotka estävät viruksen elinkaarta neljässä eri vaiheessa (taulukko 1).

Taulukko 1. HIV-lääkkeiden vaikutusmekanismit.

1. Fuusion estäjät ja kemokiinireseptorin estäjät torjuvat viruksen pääsyn isäntäsolun sisään.
2. Käänteiskopioijaentsyymien estäjät estävät HIVin RNA:n käänteiskopioinnin DNA:ksi. <ul style="list-style-type: none"> • nukleosidianalogit (NRTI) • ei-nukleosidirakenteiset (NNRTI)
3. Integraasin estäjät pysäyttävät viruksen DNA:n integroitumisen isäntäsolun DNA:han.
4. Proteaasin estäjien vaikutuksesta uusia viruspartikkeleita ei muodostu.

HIVin lääkehoito toteutetaan tavallisesti siten, että kahteen NRTI-lääkkeeseen liitetään joko yksi NNRTI-lääke, proteaasin tai integraasin estäjä tai joissain tilanteissa kemokiinireseptorin estäjä.

Tivicay on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa yli 12-vuotiaiden HIV-infektion hoitoon. Hoidon määrää HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tivicayn vuorokausiannos on 50 mg suun kautta kerran vuorokaudessa silloin, kun potilaalla ei ole integraasinestäjaresistenssiä eikä hänellä ole käytössään dolutegraviirin pitoisuutta merkittävästi pienentäviä lääkkeitä.

Farmakologia

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa.

Dolutegraviiri imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja huippupitoisuus saavutetaan 2–3 tunnissa. Ruoka lisää ja hidastaa dolutegraviirin imeytymistä, joten potilaiden, joilla on intergraaainestäjaresistenssi, tulisi ottaa lääke ruokailun yhteydessä.

Dolutegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla UGT1A1-entsyymin välityksellä, ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-glykoproteiinin ja BCRP:n substraatti. Esimerkiksi etraviriini, efavirensi, tipranaviiri-ritonaviiri ja rifampisiini pienentävät dolutegraviirin AUC-arvoa 54–71 % UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi, mikä täytyy ottaa huomioon Tivicay-valmisteiden annostelussa.

Magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit pienentävät dolutegraviirin AUC-arvoa 74 % ja kalsium-, rauta- ja monivitamiinivalmisteet 33–54 %, joten nämä valmisteet tulee ottaa vähintään 2 tuntia dolutegraviirin ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen.

Teho

Tivicay-valmisteiden (50 mg kerran vuorokaudessa) tehoa aikaisemmin hoitamattomilla HIV-potilailla tutkittiin kahdessa kaksoissokkotutkimuksessa, joiden kesto oli 48 viikkoa. Ensimmäisessä tutkimuksessa (n = 822) kaikki potilaat saivat kahden NRTI-lääkkeen yhdistelmää, ja vertailuvalmisteena oli raltegraviiri. Toisessa tutkimuksessa (n = 833) dolutegraviiri yhdistettiin abakaviiriin ja lamivudiiniin, ja vertailuvalmisteena oli efavirensi-tenofoviiri-emtricitabiiniyhdistelmä.

Niiden Tivicay-hoitoa saaneiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml, oli 88 %, kun vertailuryhmissä vastaava osuus oli 81–88 %. Tivicay-valmistetta saaneissa potilaissa ei kummassakaan tutkimuksessa esiintynyt integraasinestäjaresistentejä mutaatioita eikä havaittu hoidon aikana ilmaantunutta resistenssiä perushoito-ohjelmalle.

Kolmanteen tutkimukseen osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito oli epäonnistunut mutta jotka eivät olleet aiemmin saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (n = 719). Viikolla 48 niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml, oli 71 % Tivicay-ryhmässä ja 64 % raltegraviiri-ryhmässä, kun nämä lääkkeet oli yhdistetty tutkijan valitsemaan enintään kahden lääkkeen perushoito-ohjelmaan.

Dolutegraviiria on annettu 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä perushoito-ohjelman kanssa avoimessa tutkimuksessa myös potilaille, joiden integraasinestäjä sisältänyt aikaisempi hoito oli epäonnistunut ja joilla oli integraasinestäjaresistenssi (n = 183). HIV-RNA-määrän muutoksen keskiarvo lähtötasoon verrattuna 8. päivänä (ensisijainen päätetapahtuma) oli $-1,4 \log_{10}$ kopiota/ml, kun dolutegraviiriä annettiin yhdessä tehottoman perushoito-ohjelman kanssa ja hoitovaste oli yhteydessä integraasinestäjaresistenssiin liittyviin mutaatioihin lähtötilanteessa.

Haittavaikutukset

Tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (15 % potilaista), ripuli (16 %) ja päänsärky (14 %).

Dolutegraviirihoidon aikana on havaittu yliherkkyysoireita, joihin liittyy tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan maksareaktio. Tällöin dolutegraviiriin (ja muiden epäilyksen alaisten lääkkeiden) käyttö on lopetettava heti, ja potilasta on seurattava ja hoidettava oireenmukaisesti.

Pohdinta

Dolutegraviiri on kolmas käyttöön tullut integraasineestäjä. Kun HIV-lääkkeiden valikoima on mahdollisimman laaja, on parhaat mahdollisuudet räätälöidä kullekin potilaalle sopiva lääkeyhdistelmä.

Dolutegraviirilla on muiden HIV-lääkkeiden tapaan lukuisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden ja niin kutsuttujen luontaistuotteiden (esim. mäkikuisman) kanssa.

Annikka Kalliokoski

*LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea*

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 15.8.2014.

[Takaisin](#)

Sutinen J. HIV-lääkehoidon hyödyt ja haasteet. Sic! 2014; 4(2): 12–5.

Tivicay-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 16.1.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.
